

INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

12 October 2000 (12.10.00)

International application No.:

PCT/EP00/02513

Applicant's or agent's file reference:

equilenin

International filing date:

22 March 2000 (22.03.00)

Priority date:

30 March 1999 (30.03.99)

Applicant:

SCHWARZ, Sigfrid et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

14 August 2000 (14.08.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Translation



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference equilenin	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/02513	International filing date (day/month/year) 22 March 2000 (22.03.00)	Priority date (day/month/year) 30 March 1999 (30.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07J 53/00, A61K 31/565, C07J 71/00		
Applicant JENAPHARM GMBH & CO. KG		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist of a total of 13 sheets.
- This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the report
 - ☐ Priority
 - ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 August 2000 (14.08.00)	Date of completion of this report 22 June 2001 (22.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP00/02513

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages 1-10, filed with the letter of 11 April 2001 (11.04.2001)
- ☒ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1-9, filed with the letter of 11 April 2001 (11.04.2001)
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP00/02513

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 6

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
EP 00/02513

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Claim 6 relates to a subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). A report concerning the industrial applicability of the subject matter of this claim is not therefore established (PCT Article 34(4)(a)(i)).

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-5, 7-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

- 1) The amendments are in accordance with PCT Article 34(2)(b).
- 2) This report makes reference to the following documents (D):
D1: KUENZER, H. ET AL: 'A concise total synthesis of C(14)-C(15) methylene-bridged equilenin derivatives' TETRAHEDRON LETT. (1994), 35(15), 2329-30
D2: EP-A-0 753 300
D3: WO-A-98/25626
D4: WO-A-95/13076.

- 3) The subject matter of Claims 1-9 is novel (PCT Article 33(2)).

The prior art does not disclose any equilenin derivatives having a methylene bridge between atoms 14 and 15 and an oxygen or fluorine function in position 11.

- 4) Claim 1 involves an inventive step (PCT Article 33(3)).

D1 discloses hormone analogues with therapeutic

potential (9-12).

D2 discloses 17α -estradiol and chemically modified derivatives or esters of 17α -estradiol or its chemically modified derivatives as compounds with antioxidant properties (cf. abstract).

$14,15\alpha$ -methylen-8-dehydro- 17 -estradiol is disclosed as an example of a chemically modified derivative (cf. tables).

D3 discloses equilenin as an anti-oxidation agent.

D4 shows that both $14\alpha,15\alpha$ -methylen-8-dehydro-estradiol and the corresponding $14\beta,15\beta$ derivative have anti-oxidative properties. $14\alpha,15\alpha$ -methylene estradiol and different further estradiol derivatives are also described as an anti-oxidation agent (cf. Table 1).

The object of the present application was to provide alternative steroids with anti-oxidative properties.

To solve the problem, a group of equilenin derivatives is claimed having as a common feature an α -methylene bridge between C-14 and C-15 and a hydroxy or fluorine function in position 11.

This solution as per Claim 1 is considered inventive, since the prior art does not contain any suggestions as to such compounds.

Claims 2-3 designate preferred embodiments and therefore also involve an inventive step.

Claims 4 and 6 relate to the production or the use of the inventive compounds. Claims 5 and 7 designate compositions which contain the inventive compounds.

Claims 8 and 9 designate intermediate products having the inventive structural features of the compounds as per Claim 1.

Claims 4-9 are therefore also deemed to involve an inventive step.

- 5) The PCT does not contain uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 5 to 7 in their present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 05 JUL 2001	
REC'D	
WIPO	PCT
WIPO	PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts FDS/Dienogest/Br	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02513	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/03/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 30/03/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07J53/00		
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 13 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - ☒ Grundlage des Berichts
 - ☐ Priorität
 - ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
 - ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 14/08/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Grassi, D Tel. Nr. +49 89 2399 8499 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-10 eingegangen am 14/04/2001 mit Schreiben vom 11/04/2001

Patentansprüche, Nr.:

1-9 eingegangen am 14/04/2001 mit Schreiben vom 11/04/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 6 (im Hinblick auf industrielle Anwendbarkeit).

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02513

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-5,7-9
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt



Zu Punkt III

Der Anspruch 6 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieses Anspruchs kein Gutachten erstellt (Artikel 34 4) (a) (i) PCT).

Zu Punkt V

- 1) Die Änderungen sind im Einklang mit Artikel 34(2)b PCT.
- 2) In diesem Bescheid werden die folgenden Dokumente (D) genannt:
D1: KUENZER, H. ET AL: 'A concise total synthesis of C(14)-C(15) methylene-bridged equilenin derivatives' TETRAHEDRON LETT. (1994), 35(15), 2329- 30
D2: EP-A-0 753 300
D3: WO 98 25626 A
D4: WO 95 13076 A

- 3) Der Gegenstand der Ansprüche 1-9 ist neu (Artikel 33(2) PCT).

Der Stand der Technik offenbart keine Equilenin-Derivate, welche eine Methylenbrücke zwischen den Atomen 14 und 15 und eine Sauerstoff- oder Fluorfunktion an der Position 11 aufweisen.

- 4) Der Anspruch 1 beruht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

D1 offenbart Hormon-Analoga mit therapeutischem Potential (9-12).

D2 offenbart 17 α -Estradiol und dessen chemisch modifizierte Derivate oder Ester des 17 α -Estradiol oder dessen chemisch modifizierte Derivate als Verbindungen mit antioxidativen Eigenschaften (vgl. Abstrakt). Als Beispiel eines chemisch modifizierten Derivates wird 14,15 α -Methylen-8-dehydro-17 α -estradiol offenbart (vgl. Tabellen).

D3 offenbart Equilenin als Antioxidationsmittel.



D4 zeigt, daß sowohl das 14 α ,15 α -Methylen-8-dehydro-estradiol als auch das entsprechende 14 β ,15 β -Derivat antioxidative Eigenschaften aufweist. Zudem werden 14 α ,15 α -Methylen-estradiol und verschiedene weitere Estradiol-Derivate als Antioxidationsmittel beschrieben (vgl. Tabelle 1).

Als Aufgabe der vorliegenden Anmeldung wird die Bereitstellung alternativer Steroide mit antioxidativen Eigenschaften gesehen.

Als Lösung des Problems wird eine Gruppe von Equileninderivaten beansprucht, die als gemeinsames Merkmal eine α -Methylen-Brücke zwischen C-14 und C-15 und eine Hydroxy- oder Fluor-Funktion an der Position 11 aufweisen.

Diese Lösung gemäß Anspruch 1 wird als erfinderisch angesehen, da der Stand der Technik keine Hinweise auf solche Verbindungen enthält.

Die Ansprüche 2-3 bezeichnen bevorzugte Ausführungsformen und beruhen daher auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Die Ansprüche 4 und 6 beziehen sich auf die Herstellung oder die Verwendung der erfinderischen Verbindungen. Die Ansprüche 5 und 7 bezeichnen Zusammensetzungen, welche die erfinderischen Verbindungen enthalten. Die Ansprüche 8 und 9 bezeichnen Zwischenprodukte, welche die erfinderischen Strukturmerkmale der Verbindungen gemäß Anspruch 1 aufweisen.

Die Ansprüche 4-9 werden daher auch als auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend angesehen.

- 5) Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 5-7 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Equileninderivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

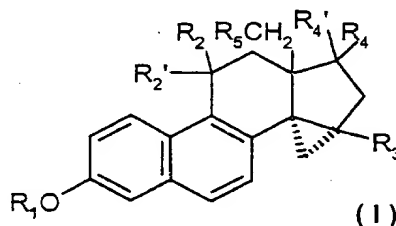
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Equileninderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Equilenin selbst ist ein estrogenes Steroid, welches aus dem Harn trächtiger Stuten gewinnbar ist.

Die erfindungsgemäßen neuen Equileninderivate weisen eine Sauerstofffunktion am C-Atom 11 und eine α -ständige Methylenbrücke zwischen den C-Atomen 14 und 15 auf. Equileninderivate mit einer Sauerstofffunktion am C-Atom 11 sind bekannt. So wurde racemischer 11-Oxo-equileninmethylether durch Totalsynthese erhalten (Tetrahedron Lett. 2763 (1967); Aust. J. Chem. 23, 547 (1970); J. Org. Chem. 39, 2193 (1974)). Auf totalsynthetischem Weg war auch racemische 11-Oxo-3-methoxy-estra1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17 β -yl-carbonsäure zugänglich (Tetrahedron Lett. 479 (1968)). 14 α ,17 α -überbrückte Equileninderivate mit einer 11-Sauerstofffunktion wurden partialsynthetisch erhalten. Die Einführung der 11-Sauerstofffunktion in das Molekül erfolgte mit Cer-IV-ammoniumnitrat (Tetrahedron Lett. 35, 8599 (1994)). Equileninderivate mit einer α - oder β -ständigen Methylenbrücke zwischen den C-Atomen 14 und 15 wurden ebenfalls partialsynthetisch hergestellt, wobei der B-Ring mit Dichlordicyanobenzochinon (DDQ) dehydriert wurde (Tetrahedron Lett. 35, 2329 (1994)).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Equileninderivate sowie ein Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß Equileninderivate der allgemeinen Formel I



geschaffen werden, in der



2



R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₅-Alkyl- oder eine C₁-C₅-Acylgruppe oder eine Benzoylgruppe bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom und R₂' ein Fluoratom, eine Hydroxygruppe oder eine C₁-C₅-Acyloxygruppe darstellt oder R₂ und R₂' zusammen eine Oxogruppe darstellen,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

R₄ ein Wasserstoffatom und R₄' eine Hydroxygruppe oder eine C₁-C₁₁-Acyloxygruppe darstellt oder R₄ und R₄' zusammen eine Oxogruppe, eine Methylengruppe, eine Halogenmethylengruppe oder eine Dihalogenmethylengruppe darstellen und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, wenn R₅ ein Wasserstoffatom ist.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Equileninderivate sind beispielsweise:

- 1) 14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 β ,17 β -triol,
- 2) 11 β ,17 β -Dihydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-benzoat,
- 3) 11 β ,17 β -Dihydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-propionat,
- 4) 3,11 β -Dihydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 β -yl-decanoat,
- 5) 3,11 β -Dihydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on,
- 6) 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 α ,17 β -diyl-diacetat,
- 7) 15 β -Methyl-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 β ,17 β -triol,
- 8) 11 β -Fluor-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,17 β -diol,
- 9) 3,17 β -Dihydroxy-14 α ,15 α -methylen-1,3,5(10),6,8-pentaen-11-on,
- 10) 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 α ,17 α -diyl-diacetat,
- 11) 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-11-oxo-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 α -yl-acetat,
- 12) 11 β -Hydroxy-17,17-difluormethylen-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-benzoat und
- 13) 14 α ,15 α ,17,17-Bis-methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 α -diol.



Unter "C₁-C₅-Alkyl" wird im Sinne der vorliegenden Erfindung ein verzweigter oder geradkettiger Alkylrest verstanden. Als Beispiele seien eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl- oder tert.-Butyl-, n-Pentyl- oder i-Pentylgruppe genannt.

Unter dem Begriff „C₁-5- bzw. C₁-11-Acyl-“ wird im Sinne der vorliegenden Anmeldung ein Rest mit 1 bis 5 bzw. 1 bis 11 Kohlenstoffatomen der geradkettigen oder verzweigten Alkancarbonsäuren, wie beispielsweise der Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Butansäure, iso-Butansäure, Heptansäure oder Undecansäure, verstanden.

Unter dem Begriff „Halogen“ wird im Sinne der vorliegenden Erfindung ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome verstanden.

Die erfindungsgemäßen Equileninderivate sind neu. Sie wurden bisher weder hergestellt noch wurden ihre Eigenschaften beschrieben. Die erfindungsgemäßen Equileninderivate weisen antioxidative Aktivität bei geringer systemischer hormoneller Wirkung auf. Die antioxidative Wirkung wurde unter anderem durch Hemmung der Eisen-II-katalysierten Lipidperoxidation in synaptosomalen Membranfraktionen der Ratte, Hemmung der Kupfer-II-sulfat-induzierten LDL-Cholesterol-Oxidation und Hemmung der Xanthinoxidase sowie verschiedener anderer Monooxygenasen bestimmt. Auf systemische estrogene Wirkung wurde im Allen-Doisy-Test an der Ratte geprüft. Das gemessene Wirkungsspektrum der erfindungsgemäßen Equileninderivate bietet Möglichkeiten für eine therapeutische Anwendung in all jenen Fällen, in denen Sauerstoffradikale in ursächlichem Zusammenhang mit Erkrankungen von Organen oder Geweben stehen, wie beispielsweise bei Hirn- und Wirbelsäulenverletzungen, Schockzuständen, Emphysemen, ARDS, Alterungsprozessen, Gewebeschädigungen nach Myokardinfarkt, Vergiftungs- und Verstrahlungsschäden, Verbrennungen und transplantationsbedingten Immunreaktionen, wie Organschäden in der Reperfusionphase nach Transplantationen, beim spinalen Trauma, bei Schlaganfall, Arteriosklerose, Ischämie, chronisch-degenerativen Erkrankungen des ZNS, seniler Demenz vom Alzheimer-Typ (SDAT), Asthma, muskulärer Dystrophie und degenerativen neurologischen Krankheiten u. a. in Form von ZNS-Intoxikations- bzw. Degenerationszuständen. Ein bevorzugtes Anwendungsfeld ist hierbei die Geroprophylaxe bei Frauen und - bedingt durch die gering feminisierende Wirkung der Verbindungen - auch bei Männern.

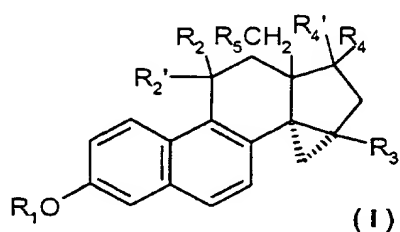


4

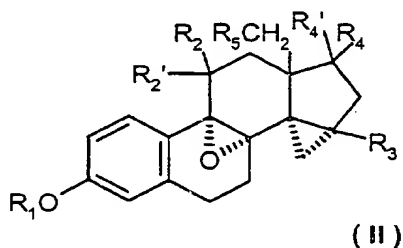


Hierbei können die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl oral als auch parenteral verabreicht werden. Bei der oralen Applikation sind Prodrugs in Form von Carbonsäureestern besonders vorteilhaft, da sie langanhaltend gleichbleibende Wirkstoffspiegel ermöglichen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Equileninderivate der allgemeinen Formel I



worin R_1 , R_2 , R_2' , R_3 , R_4 , R_4' und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin R_1 , R_2 , R_2' , R_3 , R_4 , R_4' und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Diphosphortetraiodid in Gegenwart von Pyridin zur Reaktion bringt und die so erhaltenen Verbindungen in an sich bekannter Weise zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I umsetzt.

Es ist bekannt, daß Diphosphortetraiodid mit Epoxiden und Alkoholen reagiert. So können Epoxide mit Diphosphortetraiodid zu Olefinen reduziert werden (Synthesis 905 (1978); Nouv. J. Chem. 3, 745 (1979)). Alkohole reagieren mit Diphosphortetraiodid unter Bildung von

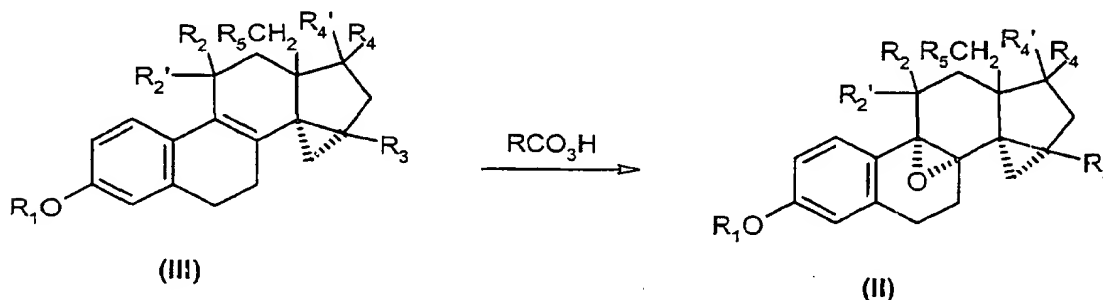


5



Iodiden (Tetrahedron Letters 1801(1979); J. C. S. Chem. Commun. 229 (1983)) oder unter Eliminierung zu Olefinen (Helv. Chim. Acta 11,106 (1928)) oder zu Kumulenen (Ber. 71, 1899 (1938); ibid. 85, 386 (1952); ibid. 87, 598 (1954); J. C. S. Chem. Commun. 885 (1975)). Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß die Einwirkung von Diphosphortetraiodid auf Verbindungen der allgemeinen Formel II zur Eliminierung der 8,9-Oxidogruppe und gleichzeitig zur Einführung einer zusätzlichen Doppelbindung zwischen den C-Atomen 6 und 7 führt. Damit wird die Herstellung der erfindungsgemäßen Equileninderivate der allgemeinen Formel I aus Verbindungen der allgemeinen Formel II in einem Schritt möglich und eine zusätzliche Reaktionsstufe zur Einführung der 6,7-Doppelbindung (Tetrahedron Letters 35, 2329 (1994)) umgangen. Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich weiterhin dadurch aus, daß - sofern man Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der R_2 Wasserstoff und R_2' eine Hydroxygruppe bedeutet, zum Einsatz bringt - weder eine Eliminierung der ungeschützten Hydroxygruppe zum betreffenden Olefin noch eine Substitution der Hydroxygruppe durch Iod erfolgt. Der Verlauf und die hohe Selektivität des erfindungsgemäßen Verfahrens sind überraschend und waren vom Fachmann nicht vorhersehbar.

Verbindungen der allgemeinen Formel II sind aus Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der R_1 und R_3 bis R_5 , die unter Verbindung II genannten Bedeutungen zukommen, zugänglich, indem man diese mit überschüssiger Peroxycarbonsäure behandelt.



Die erfindungsgemäß erhaltenen Equileninderivate können gegebenenfalls nach an sich bekannten Methoden weiter strukturell abgewandelt werden. So ist es beispielsweise möglich, Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2' eine α -Hydroxygruppe und R_2 einen β -Wasserstoff bedeutet, in an sich bekannter Weise einer Oxidation mit aktiviertem

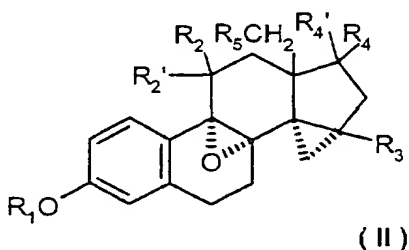


6



Dimethylsulfoxid zu unterziehen, wobei die entsprechenden 11-Oxoverbindungen entstehen, deren Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid die entsprechenden 11 β -Hydroxyderivate ergibt. Alternativ führt die Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂' eine α -Hydroxygruppe und R₂ einen β -Wasserstoff bedeutet, mit Diethylamino-Schwefeltrifluorid (DAST) zu Verbindungen mit einer 11 β -Fluorgruppe. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₄' einen C₁-C₅-Alkylrest darstellt, sind in an sich bekannter Weise mit Bortribromid oder Diisobutylaluminiumhydrid in die freien Phenole überführbar. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₄' eine α -Hydroxygruppe und R₄ einen β -Wasserstoff darstellt, können in an sich bekannter Weise mit aktiviertem Dimethylsulfoxid oxidiert werden, wobei die entsprechenden 17-Oxosteroide entstehen, deren Reduktion mit Boran oder Oxazaborolidinen die entsprechenden 17 β -Hydroxyverbindungen ergibt.

Die Cyclopropano-Steroide der allgemeinen Formel II



in der

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₅-Alkyl- oder eine C₁-C₅-Acylgruppe oder eine Benzoylgruppe bedeutet,

R₂ ein Wasserstoffatom und R₂' ein Fluoratom, eine Hydroxygruppe oder eine C₁-C₅-Acyloxygruppe darstellt oder R₂ und R₂' zusammen eine Oxogruppe darstellen,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

R₄ ein Wasserstoffatom und R₄' eine Hydroxygruppe oder eine C₁-C₁₁-Acyloxygruppe darstellt oder R₄ und R₄' zusammen eine Oxogruppe, eine Methylengruppe, eine Halogenmethylengruppe oder eine Dihalogenmethylengruppe darstellen und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist. sind neu und bisher nicht beschrieben worden.



7



Besonders bevorzugt sind hierbei die folgenden beispielhaft genannten Cyclopropano-Steroide.

1. 11 α -Hydroxy-3-methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -yl-acetat,
2. 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-11 α ,17 α -diyl-diacetat und
3. 3-Methoxy-11 α -hydroxy-8 α ,9 α -oxido-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl-acetat.

Diese Verbindungen stellen neue Zwischenprodukte zu den erfindungsgemäßen Equileninderivaten dar und sind somit ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneimittel zur oralen, transdermalen, rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Applikation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten



8



Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäßen Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.

Transdermale Applikationsformen können beispielsweise aus wirkstoffhaltigen Pflastern bestehen. Derartige Systeme sind bekannt.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

11 α -Hydroxy-3-methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -yl-acetat
aus 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-17 α -yl-acetat

Eine Lösung aus dem Steroid-Tetraen (3,5 g) in Dichlormethan (120 ml) wird bei Raumtemperatur mit Peroxyessigsäure (32 %ig, 5,5 ml) versetzt. Man läßt die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Danach behandelt man die Lösung nacheinander mit wäßriger Natriumthiosulfatlösung (20 %ig), gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Den Rückstand unterwirft man einer Flashchromatographie an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan: Ethylacetat 3:2 v/v). Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan ergibt die Titelverbindung;

Fp. 159-162,5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): 7,80 (d, J = 8,8 Hz, H-1), 6,79 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, H-2), 6,65 (d, J = 2,8 Hz, H-4), 4,93 (q, J = 7,9 Hz, H-11), 4,78 (d, J = 5,9 Hz, H-17), 3,80 (s, -OCH₃), 2,03 (s, -OOC-CH₃), 1,11 (dd, J = 5,4, 3,2 Hz, 14,15-CH₂-), 0,88 (s, H-18), 0,69 (ddd, J = 6,6, 5,4, 1,7 Hz, 14,15-CH₂-). MS (m/z): 354 (M^+), 336, 294, 277, 261.



§



Beispiel 2

3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-11 α ,17 α -diyl-diacetat aus
11 α -Hydroxy-3-methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -yl-acetat

Zu einer Lösung des 11 α -Hydroxysteroids (0,4 g) in Pyridin (4 ml) gibt man bei Raumtemperatur Acetanydrid (4 ml) und Dimethylaminopyridin (0,04 g). Man rührt das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur und gießt dann in Eiswasser. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Durch Flashchromatographie an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan:Ethylacetat 7:3 v/v) erhält man die Titelverbindung.

Fp. 151-154 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, H-1), 6,79 (dd, $J = 8,8$, 2,8 Hz, H-2), 6,65 (d, $J = 2,8$ Hz, H-4), 4,93 (q, $J = 7,9$ Hz, H-11), 4,78 (d, $J = 5,9$ Hz, H-17), 3,80 (s, -OCH₃), 2,03 (s, -OOC-CH₃), 1,11 (dd, $J = 5,4$, 3,2 Hz, 14,15-CH₂-), 0,88 (s, H-18), 0,69 (ddd, $J = 6,6$, 5,4, 1,7 Hz, 14,15-CH₂-). MS (m/z): 354 (M^+) 336, 294, 277, 261.

Beispiel 3

3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 α ,17 α -diyl-diacetat aus
3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-11 α ,17 α -diyl-diacetat

Zu einer gerührten Suspension von Diphosphortetraiodid (0,14 g) in Chloroform (2,4 ml) wird unter Argonschutz und bei Raumtemperatur eine Lösung, bestehend aus dem Steroiddiacetat (0,1 g), Chloroform (2,4 ml) und Pyridin (0,24 ml) zugetropft. Anschließend wird 13 Stunden unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man gibt Wasser zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Chloroform erschöpfend nach. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Salzsäure (1 N), Wasser, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand unterwirft man der Flashchromatographie, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS): 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, H-6,7), 7,58 (d, $J = 9,5$ Hz, H-1), 7,17 (dd, $J = 9,5$, 2,8 Hz, H-2), 7,13 (d, $J = 2,8$ Hz, H-4), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, H-6,7), 6,78 (q, $J = 8,1$ Hz, H-11), 4,98 (d, $J = 6,1$ Hz, H-17), 3,92 (s, -OCH₃), 2,11 (s, -OOC-CH₃), 2,09 (s, -OOC-CH₃), 1,46 (dd, $J = 4,9$, 3,2 Hz, 14,15-CH₂-), 0,97 (s, H-18), 0,57 (ddd, $J = 8,2$, 4,9, 1,7 Hz, 14,15-CH₂-). MS (m/z): 394 (M^+), 334, 274, 259.



10

Beispiel 4

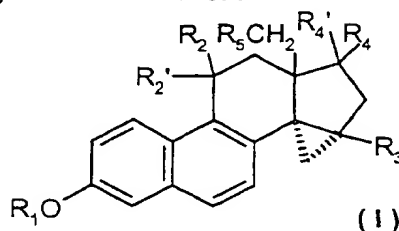
11 α -Hydroxy-3-methoxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 α -yl-acetat aus
11 α -Hydroxy-3-methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -yl-acetat

Analog zu Beispiel 3 wird die 11-Hydroxyverbindung mit Diphosphortetraiodid behandelt, wobei man die Titelverbindung erhält.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS): 8,26 (d, $J = 9,4$ Hz, H-1), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, H-6,7), 7,22 (dd, $J = 9,4, 2,7$ Hz, H-2), 7,12 (d, $J = 2,7$ Hz, H-4), 6,83 (d, $J = 8,3$ Hz, H-6,7), 5,68 (q, $J = 7,7$ Hz, H-11), 4,99 (d, $J = 6,3$ Hz, H-17), 3,92 (s, $-\text{OCH}_3$), 2,10 (s, $-\text{OOC-CH}_3$), 0,93 (s, H-18), 0,57 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,6$ Hz, 14,15- CH_2 -). MS (m/z): 370 (M^+), 353, 310, 292, 277, 267.

Patentansprüche

- Equileninderivate der allgemeinen Formel I



in der

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_5 -Alkyl- oder eine C_1 - C_5 -Acylgruppe oder eine Benzoylgruppe bedeutet, R_2 ein Wasserstoffatom und R_2' ein Fluoratom, eine Hydroxygruppe oder eine C_1 - C_5 -Acyloxygruppe darstellt oder R_2 und R_2' zusammen eine Oxogruppe darstellen, R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt, R_4 ein Wasserstoffatom und R_4' eine Hydroxygruppe oder eine C_1 - C_{11} -Acyloxygruppe darstellt oder R_4 und R_4' zusammen eine Oxogruppe, eine Methylengruppe, eine Halogenmethylengruppe oder eine Dihalogenmethylengruppe darstellen und R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

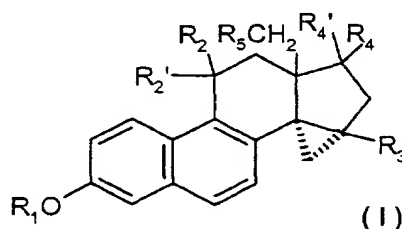
- Equileninderivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_5 ein Wasserstoffatom ist.
- Equileninderivate gemäß Anspruch 1, nämlich
 - 14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 β ,17 β -triol,
 - 11 β ,17 β -Dihydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-benzoat,
 - 11 β ,17 β -Dihydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-propionat,
 - 3,11 β -Dihydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 β -yl-decanoat,
 - 3,11 β -Dihydroxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-on,
 - 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 α ,17 β -diyl-diacetat,



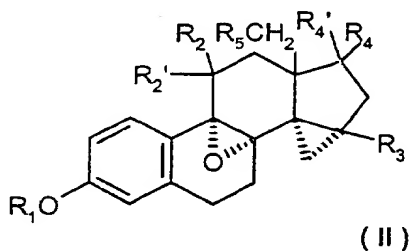
2



- 7) 15 β -Methyl-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 β ,17 β -triol,
 - 8) 11 β -Fluor-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,17 β -diol,
 - 9) 3,17 β -Dihydroxy-14 α ,15 α -methylen-1,3,5(10),6,8-pentaen-11-on,
 - 10) 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-11 α ,17 α -diyl-diacetat,
 - 11) 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-11-oxo-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 α -yl-acetat,
 - 12) 11 β -Hydroxy-17,17-difluormethylen-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl-benzoat und
 - 13) 14 α ,15 α ,17,17-Bis-methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,11 α -diol.
4. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Equileninderivate der allgemeinen Formel I



worin R₁, R₂, R₂' , R₃, R₄, R₄' und R₅ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin R₁, R₂, R₂' , R₃, R₄, R₄' und R₅ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben, mit Diphosphortetraiodid in Gegenwart von Pyridin zur Reaktion bringt und die so erhaltenen Verbindungen in an sich bekannter Weise zu den Verbindungen der

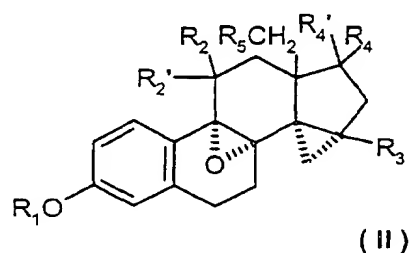


3



allgemeinen Formel I umsetzt.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 3, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen enthält.
6. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 3 zur Geroprophylaxe bei Mann und Frau.
7. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 3 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.
8. Cyclopropano-Steroide der allgemeinen Formel II



worin R_1 , R_2 , R_2' , R_3 , R_4 , R_4' und R_5 die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

9. Cyclopropano-Steroide gemäß Anspruch 8, nämlich
 1. 11 α -Hydroxy-3-methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -yl-acetat,
 2. 3-Methoxy-14 α ,15 α -methylen-8 α ,9 α -oxido-estra-1,3,5(10)-trien-11 α ,17 α -diyl-diacetat und
 3. 3-Methoxy-11 α -hydroxy-8 α ,9 α -oxido-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl-acetat.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT VON DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts equilenin	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 02513	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/03/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/03/1999
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**14, 15- .ALPHA.-METHYLEN-EQUILENINDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG
UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL**

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07J53/00 A61K31/565 C07J71/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07J A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KUENZER, H. ET AL: "A concise total synthesis of C(14)-C(15) methylene-bridged equilenin derivatives" TETRAHEDRON LETT. (1994), 35(15), 2329-30 , XP002143082 Seite 2329, Verbindungen 9-12 --- -/--	1,2
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 21. Juli 2000		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 07/08/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Watchorn, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>ROMER W ET AL: "Novel @?scavestrogens@? and their radical scavenging effects, iron-chelating, and total antioxidative activities: DELTA-dehydro derivatives of 17alpha-estradiol and 17beta-estradiol" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, Bd. 62, Nr. 3, 1. März 1997 (1997-03-01), Seiten 304-310, XP004057109 ISSN: 0039-128X Seite 306; Abbildungen 2,3; Beispiele J861,J851; Tabellen 1,2</p> <p>---</p>	1-3,5-7
Y	<p>ROEMER W ET AL: "SCAVESTROGEN SULFAMATES: CORRELATION BETWEEN ESTRONE SULFATASE INHIBITING AND ANTIOXIDANT EFFECTS" CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY,CA,OTTAWA, ONT, Bd. 76, Nr. 2, 1998, Seiten 99-109, XP000852556 Seite 102; Beispiele J1051,J1054; Tabellen 2-4</p> <p>---</p>	1-3,5-7
Y	<p>EP 0 753 300 A (JENAPHARM GMBH) 15. Januar 1997 (1997-01-15) Seite 4; Beispiel J861; Tabelle 2 Seite 5; Tabelle 3</p> <p>---</p>	1-3,5-7
Y	<p>WO 95 13076 A (JENAPHARM GMBH :DROESCHER PETER (DE); MENZENBACH BERND (DE); PONS0) 18. Mai 1995 (1995-05-18) Seite 5; Tabelle 1</p> <p>---</p>	1-3,5-7
Y	<p>WO 98 25626 A (AMERICAN HOME PROD) 18. Juni 1998 (1998-06-18) das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-3,5-7
A	<p>N. KOIZUMI ET AL: "Antiandrogen. IV. C-17-Spiro 2-Oxasteroids" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 44, Nr. 11, November 1996 (1996-11), Seiten 2162-2164, XP002143083 TOKYO JP Seite 2162, Chart 1, Verbindungen 4,5,13 und 14</p> <p>---</p>	4
	<p>---</p> <p>-/--</p>	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>K. SHIBATA ET AL: "Antiandrogen. I. 2-Azapregnane and 2-Oxapregnane Steroids" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., Bd. 40, Nr. 4, April 1992 (1992-04), Seiten 935-941. XP002143084 PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO., JP ISSN: 0009-2363 Seite 937, Chart 4, Verbindungen 17-19 -----</p>	4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

T/EP 00/02513

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0753300	A	15-01-1997	DE 19524937 A	09-01-1997
			AT 184795 T	15-10-1999
			DE 59603130 D	28-10-1999
			ES 2138272 T	01-01-2000
			JP 2765822 B	18-06-1998
			JP 9100292 A	15-04-1997

W0 9513076	A	18-05-1995	DE 4338314 C	30-03-1995
			AU 8104194 A	29-05-1995
			CA 2176370 A	18-05-1995
			EP 0728004 A	28-08-1996
			JP 2845625 B	13-01-1999
			JP 9507470 T	29-07-1997

W0 9825626	A	18-06-1998	AU 5370798 A	03-07-1998
			CN 1239892 A	29-12-1999
			EP 0944391 A	29-09-1999
